

MDCG 2020-5

Klinik değerlendirme – Eş değerlilik

İmalatçılar ve onaylanmış kuruluşlar için rehber

Nisan 2020

Bu doküman, (AB) 2017/745 sayılı Tüzük'ün 103.maddesi ile kurulan Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu (MDCG) tarafından onaylanmıştır. MDCG, tüm üye devletlerin temsilcilerinden oluşur ve MDCG'ye bir Avrupa Komisyonu temsilcisi başkanlık eder.

Bu doküman bir Avrupa Komisyonu dokümanı değildir ve Avrupa Komisyonu'nun resmi görüşünü yansıtan bir doküman olarak kabul edilemez. Bu dokümanda ifade edilen herhangi bir görüş yasal olarak bağlayıcı değildir ve yalnızca Avrupa Birliği Adalet Divanı, Birlik hukukuna bağlayıcı yorumlar getirebilir.

İçindekiler

1. Giriş	3
2. Kapsam.....	4
3. Eş değeriilik	4
3.1. Teknik karakteristikler.....	4
3.2. Biyolojik karakteristikler	6
3.3. Klinik karakteristikler	8
4. Eş değeriiliğin gösterilmesi.....	9
5. Benzer cihazlardan elde edilen verilerin kullanımı	13
6. Klinik veri tanımlaması	14
Ek I – Eş değeriilik tablosu.....	15

1. Giriş

Bu rehber doküman yasal olarak bağlayıcı değildir. Ulusal yetkili otoritelerin, sektörün ve ilgili paydaşların katkılarını müteakip oluşturulmuştur ve bu nedenle iyi uygulama dokümanı olarak kabul edilmelidir.

Tıbbi Cihazlara İlişkin (AB) 2017/745 sayılı Tüzük¹, bundan sonra MDR (Tıbbi Cihaz Tüzüğü) olarak anılacaktır, uygunluk değerlendirmesi kapsamındaki bir cihaz için gerekli olan klinik değerlendirmede, eş değer cihazla ilgili klinik verilerin kullanılması olanağını sunmaktadır².

Klinik araştırma yapılması; CE işaretlemesi amacıyla tıbbi cihazların güvenliliği ve performansı ile ilgili klinik verilerin oluşturulmasının doğrudan yolu iken, klinik veri aşağıdakileri de kaynak olabilir³:

- Söz konusu cihaza eş değerliliği gösterilebilen bir cihazın klinik araştırması/larından veya bilimsel literatürde raporlanmış diğer çalışmalarından,
- Söz konusu cihaza ya da söz konusu cihaza eş değerliliği gösterilebilen bir cihaza ilişkin diğer klinik deneyimler hakkında hakemli bilimsel literatürde yayımlanmış raporlardan.

Eş değerlilik, MDR gereklilikleri⁴ uyarınca gösterilir.

Avrupa Komisyonu, 93/42/AET ve 90/385/AET sayılı Direktifler kapsamında klinik değerlendirmeye ilişkin MEDDEV 2.7/1 rev. 4 rehberini⁵ yayımlamıştır. Bu MEDDEV rehberi, aynı zamanda MDR kapsamında eş değerliliğin gösterilmesi sürecinde de kullanılmalıdır. Ancak, MEDDEV 2.7/1 rev.4'ün bazı gerekliliklerinin MDR'ye tam uyumlu olmadığı ve farklılıkları ele almak için daha fazla rehberliğin sektör ve diğer paydaşlar için faydalı olacağı kabul edilmiştir. Yalnızca MDR metni yasal olarak bağlayıcıdır. MEDDEV 2.7/1 rev 4., bu MDCG rehberi ve MDR arasında farklılık olması halinde MDR öncelikli olacaktır.

Bu MDCG rehberi yeni bir gereklilik getirmemektedir.

Eş değerliliğin gösterilmesi, MDR uyarınca her zaman klinik değerlendirme yapma gerekliliğini ortadan kaldırmaz. İmalatçının, ilgili genel güvenlilik ve performans

¹ Tıbbi Cihazlara İlişkin 5 Nisan 2017 tarihli (AB) 2017/745 sayılı Avrupa Parlamentosu ve Konseyi Tüzüğü

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=OJ:L:2017:117:TOC>

² MDR, Madde 61 ve Ek XIV Bölüm A.

³ MDR, Madde 2 (48) ikinci ve üçüncü bentler.

⁴ MDR, Ek XIV, Bölüm A (3).

⁵ MEDDEV 2.7/1 revizyon 4, Tıbbi Cihazlara İlişkin Rehberler, Klinik Değerlendirme: 93/42/AET ve 90/385/AET sayılı Direktifler kapsamında imalatçılar ve Onaylanmış kuruluşlar için rehber

https://ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/current-directives/guidance_en

gerekliliklerine⁶ uygunluğu doğrulamak amacıyla, eş değer bir cihazdan alınan klinik verileri, söz konusu cihazın klinik değerlendirme sürecine almasına imkân tanıyan, eş değerliliğin gösterilmesidir⁷. Klinik değerlendirme sürecine dâhil etmek için eş değer cihazdan⁸ elde edilen klinik verilerden başka klinik veri kaynakları da olabilir.

2. Kapsam

Bu MDCG rehberi; MDR kapsamında CE işaretlemesi amacıyla, piyasada hâlihazırda mevcut bir cihaza⁹ ait verilere dayanarak eş değerliliğin gösterilmesini kapsamaktadır.

Bu dokümanın amaçlarından biri, MDR ile MEDDEV 2.7/1 rev.4 arasındaki farklılıklara özellikle eş değerlilik bakımından dikkat çekmektir. Aynı zamanda, AB genelinde eş değerlilik gösterimine yönelik ilave rehberlik sağlaması ve uyumlaştırılmış bir yaklaşımı desteklemesi amaçlanmıştır.

Bununla birlikte, bir yardımcı tıbbi ürün ihtiva eden tıbbi cihazlara yönelik cihaz değerlendirmeleri ile ilgili kapsamlı olmayan rehberlik ve referanslar verilmiştir.

Bu MDCG rehberi aynı zamanda, MDR Ek XVI'da listelenen tıbbi amaçlı olmayan ürünleri de kapsamaktadır.

3. Eş değerlilik

MDR; başka bir cihaza eş değerlilik gösterilmesinde teknik, biyolojik ve klinik karakteristiklerin dikkate alınmasını gerektirir¹⁰. Bu genel karakteristikler, MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek 1'de tanımlanmış ve MDR gerekliliği ile uyumlu iken üç karakteristiğin her biri için belirlenen kriterlerde farklılıklar bulunmaktadır. MDR ve MEDDEV 2.7/1 rev.4 kriterleri arasındaki farklılıklar aşağıda açıklayıcı metinler eşliğinde vurgulanmaktadır.

3.1. Teknik karakteristikler

MDR, Ek XIV Bölüm A (3)	MEDDEV 2.7/1 rev. 4 Ek A1
Cihaz benzer tasarıma sahiptir; Benzer kullanım koşulları altında kullanılır; Enerji yoğunluğu, çekme dayanımı, viskozite, yüzey karakteristikleri, dalga boyu gibi fiziko-kimyasal özellikler ve yazılım algoritması dâhil benzer spesifikasyonlara ve özelliklere sahiptir;	- Benzer tasarıma sahiptir ve - Aynı kullanım koşulları altında kullanılır ve - Benzer spesifikasyonlara ve özelliklere (örn. enerji türü ve yoğunluğu, çekme dayanımı, viskozite, yüzey karakteristikleri, dalga boyu, yüzey dokusu, gözeneklilik, partikül boyutu,

⁶ MDR, Ek Madde 61 (1) ve (3(a)).

⁷ MDR, Ek XIV, Bölüm A (3).

⁸ MDR, Madde 2 (48) birinci ve dördüncü bentler.

⁹ 'Piyasanın' AB piyasası olarak kabul edilip edilmeyeceği 61. Maddedeki gereklilikler ile ilgilidir. Daha fazla bilgi için bu dokümanın 4. Bölümünün (d) ve (e) bentlerine bakınız.

¹⁰ MDR, Ek XIV Bölüm A (3).

İlgili olduğu yerde benzer konuşlandırma yöntemleri kullanır; Benzer çalışma prensiplerine ve kritik performans gerekliliklerine sahiptir.	nanoteknoloji, özgül kütle gibi fiziko-kimyasal özellikler ve nitrokarbürleme ve oksitleşebilme gibi atomik inklüzyon) sahip ve - Benzer konuşlandırma yöntemleri kullanır (ilgiliyse) ve - Benzer çalışma prensiplerine ve kritik performans gerekliliklerine sahiptir
---	---

(a) MDR, eş değerliliğin gösterilmesi için söz konusu cihazın ve eş değer olduğu varsayılan cihazın **“benzer kullanım koşulları”** altında kullanılması” da dâhil olmak üzere teknik karakteristiklerin dikkate alınmasını gerektirir. Ancak MEDDEV 2.7/1 rev. 4 teknik karakteristikler bakımından **aynı** koşullar altında kullanımı belirtir¹¹. Kullanım koşulları; söz konusu cihaz ve eş değer olduğu varsayılan cihaz arasında güvenilirlik ve klinik performansta klinik olarak anlamlı bir farklılık olmayacak ölçüde benzer olur. ‘Benzerliğin’ değerlendirilmesi hakkında daha fazla bilgi için ayrıca bu rehberin 4. Bölümüne bakınız.

(b) İki tanımdaki teknik karakteristikler göz önünde bulundurulurken cihazın spesifikasyonları ve özellikleri için farklı örnekler verilmiştir. Bunlar yalnızca örnekler ve bu şekilde düşünülmemelidir. Başka bir cihaza eş değerliliğin değerlendirilmesinde, teknik karakteristiklerin spesifikasyonları ve özelliklerinin kapsamlı bir listesi olarak yorumlanmamalıdır. Ancak MDR’nin özellikle yazılım algoritmalarının, eş değer olduğu varsayılan cihazınki ile benzer olması gerektiğine işaret ettiğine dikkat ediniz. Bu, cihazı çalıştıran ya da cihazın kullanımını etkileyen yazılımlardaki ve kendi başına kullanılması amaçlanan yazılımlardaki yazılım algoritmalarını içerir¹². Bir yazılım algoritmasının eş değerliliği gösterilirken yazılım algoritmasının fonksiyonel prensibinin yanı sıra yazılım algoritmasının klinik performans/ları ve kullanım amaç/larının dikkate alınması gerekir. Tıbbi cihaz yazılımının güvenli tasarım ve validasyonuna yönelik uluslararası standartlara¹³ uygun olarak geliştirilmiş olması koşuluyla, yazılım kodu için eş değerlilik gösterilmesini talep etmek makul değildir.

Yalnızca bir cihazın konfigürasyonu amaçlı olan (örn. grafik kullanıcı ara yüzü sunumu vb.) ve herhangi bir tıbbi amaç¹⁴ (örn. tanı, tedavi vb.) ile ilgili olmayan yazılımın; kullanılabilirlik, güvenilirlik veya klinik performansın olumsuz olarak etkilenmediği doğrulanabildiği sürece eş değerlilik değerlendirilirken benzer olması gerekmez.

¹¹ Teknik karakteristikler bakımından “kullanım koşulları”; örn. manyetik alanlar, sıcaklık, nem gibi çevresel faktörler, kullandığı cihazın taşınması sırasındaki koşullar vb. olabilir.

Aynı klinik durumlar ya da amaçlar için kullanım ile ilgili olarak bu dokümanın 3.3. Bölümüne bakınız.

¹² MDCG 2019-11: (AB) 2017/745 sayılı Tüzük – MDR ve (AB) 2017/746 sayılı Tüzük – IVDR Kapsamında Yazılımın Kalifikasyonu ve Sınıflandırması dokümanına bakınız.

¹³ Örn. IEC 62304 Tıbbi cihaz yazılımı – Yazılım yaşam döngüsü süreçleri ve IEC 82304-1 Sağlık yazılımı – Bölüm 1: Ürün güvenliği için genel gereklilikler.

¹⁴ MDR, Madde 2(1).

3.2. Biyolojik karakteristikler

MDR, Ek XIV Bölüm A (3)	MEDDEV 2.7/1 rev. 4 Ek A1
Cihaz, aynı insan dokuları veya vücut sıvılarıyla temas halinde benzer temas türü ve süresi ve bozunma ürünleri ve ayrıştırılabilenler de dâhil maddelerin benzer salınım karakteristikleri için aynı materyalleri ve maddeleri kullanır.	Aynı insan dokuları veya vücut sıvılarıyla temas halinde aynı materyalleri ve maddeleri kullanır. Sağlam deri ile temas eden cihazlar ve cihazların küçük bileşenleri için istisnalar öngörülebilir; bu durumlarda risk analizi sonuçları, benzer materyalin yapısı ve rolü dikkate alınarak benzer materyallerin kullanılmasına imkân verebilir.

(a) İmalatçılar MDR'deki ilave metni göz önünde bulundurmalı ve geçerli tüm karakteristikleri yeterince belirtmelidir. Aynı materyalleri kullanmamak için MEDDEV 2.7/1 rev. 4'te belirtilen istisnalar, MDR kapsamında KABUL EDİLEMEZ.

MDR, eş değerliliğin gösterilmesi için biyolojik karakteristiklerin dikkate alınmasını gerektirir; yani aynı insan dokuları ya da vücut sıvıları ile temas halinde benzer temas türü ve süresi ve bozunma ürünleri ve ayrıştırılabilenler de dâhil maddelerin benzer salınım karakteristikleri için **aynı materyalleri veya maddeleri** kullanan cihaz eş değer cihaz olarak kabul edilir. "Aynı materyaller ya da maddeler" ve "maddelerin benzer salınım karakteristikleri" arasındaki ayrım; hammaddeler aynı olsa dahi işleme, tasarım ve kullanım ortamının küçük değişiklikler getirebileceği gerçeğini açıklamak için yapılmıştır.

İşleme, materyalin özelliklerini değiştirerek ve/veya farklı gerilimleri indükleyerek materyallerin bozulmaya karşı daha duyarlı olmasını sağlayabilir. Örneğin, pH veya oksidatif stresteki küçük değişiklikler salınım karakteristiklerini artırabilir veya azaltabilir. Bu nedenle, değerlendirilecek olan cihaz nihai cihazdır.

(b) Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirmesine ilişkin ISO 10993 standartlar serisinde ana hatları çizilen ilkeler, özellikle biyolojik değerlendirmede risk tabanlı yaklaşıma ve ayrıca materyal karakterizasyonuna yönelik ISO 10993-1 standardı¹⁵ benimsenebilir.

Buna ek olarak, materyallerin kimyasal karakterizasyonunu kapsayan ISO 10993-18, materyallerin kimliğini belirlemek ve nihai cihazdan ayrıştırılabilenlerin türü ve miktarını tayin etmek için benimsenebilir. Bu standardın Ek C'si biyolojik eş değerliliği ele alır. ISO 10993-17, ayrıştırılabilenlerin toksikolojik risk değerlendirmesine ilişkin ilkeleri içerir. Ayrıştırılabilenler, cihazın yapıldığı materyallerden veya maddelerden kaynaklanan

¹⁵ ISO 10993-1 Tıbbi cihazların biyolojik değerlendirmesi – Bölüm 1: Risk yönetimi süreci içinde değerlendirme ve test ile 10993 serisindeki tamamlayıcı standartlar.

bozunma ürünleri ya da diğer maddeleri içerebilir; aynı zamanda örneğin imalat prosesinden veya sterilizasyondan kaynaklanan kalıntılar, herhangi bir kontaminasyon vb. gibi diğer bileşenleri de içerebilir. Bu sebeple, eş değerliliğin değerlendirilmesinde dikkate alınan nihai cihazın özellikleri ve karakteristikleridir.

Bozunabilir materyaller hususunda; ISO 10993 Bölüm 13, 14 ve 15 bozunma ürünlerinin tanımlanmasını ve nicelleştirmesini ele alır. ISO 10993 standartlar serisinin başka bölümlerinin de söz konusu cihaz ile ilgili olabileceğine dikkat ediniz.

(c) MDR; insan vücuduna tatbik edilmesi amaçlanan ve insan vücudu tarafından absorbe edilen ya da vücutta lokal olarak dağılan **maddelerden ya da madde kombinasyonlarından oluşan cihazlar** için ilave gereklilikler ihtiva etmektedir¹⁶. Eş değerliliğin değerlendirilmesi için, maddeler aynı olur.

Bu cihazlar tıbbi ürün değildir; ancak uygunluk değerlendirmesi için 2001/83/AT¹⁷ sayılı Direktif'in Ek I'inde belirtilen, absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım, lokal tolerans, toksisite, diğer cihazlar, tıbbi ürünler veya diğer maddeler ile etkileşim ve advers etki potansiyelinin değerlendirilmesine ilişkin ilgili gerekliliklere uygun olur. Bu; MDR kapsamında eş değerliliğin gösterilmesinde bu hususların da dikkate alınması gerektiği anlamına gelir.

Onaylanmış kuruluşun; kullanım amacını gerçekleştirmek için insan vücudu tarafından sistemik olarak absorbe edilen cihaz veya cihazın metabolizma ürünleri için 2001/83/AT sayılı Direktif'in Ek I'inde belirtilen ilgili gerekliliklere uygunluk hakkında Tıbbi Ürünler Yetkili Otoritesi ya da EMA'dan bilimsel görüş alması gerekliliğinin¹⁸, MDR kapsamında eş değerlilik gösterilmiş olsa dahi değerlendirme kapsamındaki cihaza her zaman uygulanacağına dikkat ediniz.

(d) Eş değerliliğin gösterilmesi aynı zamanda **yardımcı tıbbi madde içeren tıbbi cihazları** örneğin ilaç salınımlı stentler veya heparinli santral venöz kateterleri de ilgilendirebilir.

MDR; söz konusu cihaz ve eş değer olduğu varsayılan cihazın "aynı insan dokuları veya vücut sıvıları ile temas halinde aynı materyalleri veya maddeleri" kullanması da dâhil biyolojik karakteristiklerin eş değerliliğin gösterilmesinde ele alınmasını gerektirir¹⁹. Bu aynı zamanda tıbbi ürün ve ilgili her türlü eksipiyanlara/kaplamalara da uygulanır.

Eksipiyanlar/kaplamalar, örneğin bir stentten sadece lokal bir etki için amaçlanan tıbbi maddenin salınım karakteristikleri üzerinde olası önemli bir etkiye ve dolayısıyla klinik performans üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir.

¹⁶ MDR, EK I (12.2).

¹⁷ İnsan kullanımına yönelik tıbbi ürünler ile ilgili 2001/83/AT sayılı Direktif.

¹⁸ MDR, Ek IX, Bölüm II, 5.4 (b).

¹⁹ MDR, Ek XIV Bölüm A (3) ikinci bent.

Değerlendirme altındaki cihaz ile ilgili olarak, onaylanmış kuruluş²⁰ her durumda:

- Cihazın kullanım amacını göz önünde bulundurarak cihazın bir parçası olarak maddenin faydasını doğrular ve
- İmalat süreçlerinin yeterli bir şekilde değerlendirilip değerlendirilmediği dâhil olmak üzere yardımcı tıbbi ürünün kullanımının kalitesi, güvenliliği ve fayda/riskinden emin olmak için Tıbbi Ürünler Yetkili Otoritesinden veya EMA'dan bilimsel görüş ister.

Yardımcı tıbbi madde ihtiva eden tıbbi cihazların sınıf III cihazlar²¹ olduğuna dikkat ediniz. İmalatçının kendisi tarafından imal edilmeyen bir cihaza eş değerlilik iddia etmek istediği durumlarda MDR; iki imalatçı arasında, ikinci cihazın imalatçısının devamlılık arz eden bir biçimde teknik dokümantasyona tam erişimine açıkça imkân tanıyan geçerli bir sözleşmenin olmasını gerektirir²².

Yardımcı tıbbi madde ihtiva eden cihazların imalatçıları, yardımcı tıbbi madde ihtiva etmeyen bir cihaza eş değerlilik iddia edemez; tersi de mümkün değildir. Örneğin, heparin kaplı kateter imalatçısı, ilaçsız katetere, her iki kateter ilaçtan bağımsız olarak özdeş de olsa eş değerlilik iddia edemez²³. Ayrıca bu dokümanın 4. Bölümüne bakınız.

Benzer şekilde, imalatçılar yardımcı tıbbi maddenin, “tek başına” tıbbi maddeye eş değerliliğini iddia edemez.

3.3. Klinik karakteristikler

MDR, Ek XIV Bölüm A (3)	MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek A1
Cihaz, vücudun aynı bölgesinde, yaş, anatomi ve fizyoloji dâhil benzer popülasyonda, benzer hastalık şiddeti ve evresi dâhil olmak üzere aynı klinik durum veya amaç için kullanılır, Aynı kullanıcı tipine sahip olur , Belirli bir kullanım amacına yönelik beklenen klinik etki açısından ilgili benzer kritik performansla sahiptir.	- Aynı klinik durum (uygulanabildiğinde benzer hastalık şiddeti ve evresi, aynı tıbbi endikasyon dâhil) için kullanılır ve - Aynı kullanım amacı için kullanılır ve - Vücudun aynı bölgesinde kullanılır ve - Benzer popülasyonda (yaş, cinsiyet , anatomi, fizyoloji, olası diğer hususlar ile ilgili olabilir) kullanılır ve - Önemli ölçüde farklı performans göstermesi öngörülmez (beklenen klinik etki, spesifik kullanım amacı, kullanım süresi gibi ilgili kritik performanslar)

(a) MDR ilaveten, imalatçıların klinik karakteristikleri karşılaştırması için cihazın **aynı kullanıcı tipine** sahip olmasını gerektirir. MDR, kullanıcının, cihazı kullanan herhangi

²⁰ MDR, Ek IX, Bölüm II, 5.2 (b) ve (c).

²¹ MDR, Ek VIII, Kural 14.

²² MDR, Madde 61 (5).

²³ MDR, Ek XIV Bölüm A (3).

bir sağlık profesyoneli ya da meslekten olmayan kişiyi²⁴ ifade ettiğini ve meslekten olmayan kişinin sağlık veya tıp disiplininin ilgili bir alanında resmi öğrenimi olmayan kişiyi ifade ettiğini açıkça işaret eder²⁵. Bu nedenle imalatçılar, hedeflenen kullanıcının yetkinliği veya bilgi birikiminin, söz konusu cihaz ve eş değer olduğu varsayılan cihaz arasında eş değerlilik değerlendirilirken güvenilirlik, klinik performans ve çıktılar üzerinde etkisi olabileceğini dikkate almalıdır. Örneğin, aynı klinik durum veya amaç için profesyonel kullanıma yönelik cihaz ve evde kullanıma yönelik cihaz, kullanılmaları amaçlanan ortam dolayısıyla farklı güvenilirlik ve performans profiline sahip olabilir.

(b) MDR, tıbbi cihazın eş değer cihazla **aynı tıbbi endikasyon, cinsiyet ve kullanım süresi** için kullanılması gerekliliğini açıkça belirtmez. Ancak, genel olarak, her iki cihazın benzer hastalık şiddeti ve evresi dâhil **aynı klinik durum veya amaç** için kullanılması gerekliliği ve aynı zamanda MEDDEV 2.7/1 rev.4'te ana hatlarıyla belirtilen benzer ilgili klinik performansa sahip olması gerekliliği MDR gereklilikleri tarafından kapsandığı anlaşılmaktadır. Bu, MDR'deki "kullanım amacı"²⁶ tanımıyla ve cihazın ölçülebilir "klinik fayda"²⁷ dâhil olmak üzere "klinik performansla"²⁸ kullanım amacına ulaşma yeteneği ile desteklenir.

4. Eş değerliliğin gösterilmesi

MDR, Ek XIV Bölüm A (3)	MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek 1
Birinci paragrafta listelenen karakteristikler, cihazın güvenilirlik ve klinik performansında klinik olarak önemli farklılıklar oluşturmayacak ölçüde benzer olur. Eş değerlilik değerlendirmeleri, uygun bilimsel gerekçelere dayanır .	Eş değerlilik varsaymak için: - Her üç karakteristiğin (klinik, teknik, biyolojik) karşılanması gerekir, - Benzer; değerlendirme altındaki cihaz ile eş değer olduğu varsayılan cihaz arasındaki farklılıklar tarafından cihazın performansı ve güvenliğinde klinik olarak anlamlı bir farklılığın tetiklenmeyeceği anlamına gelir.

Eş değerliliğin gösterilmesi için yerine getirilmesi gereken bir takım ön koşullar vardır:

(a) Eş değerlilik konusundaki genel değerlendirmeler, MDR'de listelenen teknik, biyolojik ve klinik karakteristiklerin²⁹, cihazın güvenilirliği ve klinik performansında klinik olarak önemli bir fark olmayacağı ölçüde benzer olup olmadığı sonucuna varır. MDR'de listelenen karakteristiklerin bazılarının benzer değil, aynı olması gerektiğini unutmayın. MEDDEV 2.7/1 rev.4'ten karşılık gelen ifadeler yukarıdaki bilgiler için sunulmuştur. Yukarıda belirtilen karakteristiklere dikkat edilmeli ve klinik olarak anlamlı farklılık(lar)ı değerlendirmek için imalatçı tarafından bir boşluk analizi yapılmalıdır.

²⁴ MDR, Madde 2 (37).-

²⁵ MDR, Madde 2 (38).

²⁶ MDR, Madde 2 (12).

²⁷ MDR, Madde 2 (53).

²⁸ MDR, Madde 2(52).

²⁹ MDR, Ek XIV Bölüm A (3).

Cihazın modifikasyonları³⁰ çeşitli nedenlerle uygulanabilir. Belirli güvenilirlik ve/veya performans konularını ele almak için farklılıklar getirildi ise güvenilirlik ve klinik performansta, modifikasyonu/farklılığı tetikleyen spesifik konuyla ilgili amaçlanan iyileştirmeler dışında klinik olarak önemli bir farklılık olmayacağı usulüne uygun olarak gerekçelendirilir. Tüm modifikasyonlar ve eşlik eden eş değerlilik iddiaları için, getirilen modifikasyonlarla ilişkili ek riskler veya potansiyel olarak olumsuz yönde değiştirilmiş performans olmamalıdır.

Bu dokümanın Ek l'inde yer alan Eş değerlilik tablosu örnek şablonuna bakınız.

Bir tıbbi cihaz imalatçısı, MDR Ek XVI'da listelenen tıbbi amaçlı olmayan ürünlere eş değerlilik iddia edemez.

(b) İmalatçılar, değerlendirme altındaki cihaz için birden fazla eş değer cihaz belirleyebilir; ancak her cihaz değerlendirme altındaki cihaza listelenen teknik, biyolojik ve klinik karakteristiklerde eş değer olur³¹. Her cihaza eş değerlilik, klinik değerlendirme raporunda tam olarak araştırılmalı, açıklanmalı ve gösterilmelidir.

Bu, imalatçıların değerlendirme altındaki cihaza eş değerlilik iddia etmek için farklı cihazların farklı parçalarını kullanamayacağı anlamına gelir. MEDDEV 2.7/1 rev.4 bu yaklaşımla aynı doğrultudadır.

İstisnai durumlarda, bu ilkeden sapma düşünülebilir. Birden fazla “kendi başına cihazdan” oluşan cihaz sistemleri olabilir. Bu durumda tüm teknik, biyolojik ve klinik karakteristiklerin aynı/benzer olması³² ve sistemdeki cihazların birbirlerinin güvenilirliğini ve performansını etkilememesi şartıyla, sistemdeki bir cihazın hâlihazırda piyasada olan bir cihaz sistemindeki (aynı imalatçı tarafından) eş değer olduğu varsayılan bir cihaza eş değerliliğini göz önünde bulundurmamak gerekçelendirilebilir. Bu; hem sistemdeki cihazlar arasındaki potansiyel etkileşim seviyesinde hem de cihaz sisteminin genel güvenilirliği ve klinik performansı ile ilgili olarak usulüne uygun şekilde araştırılmalı ve dokümante edilmelidir.

(c) Klinik değerlendirme açısından, MDR, imalatçının ilgili genel güvenilirlik ve performans gerekliliklerine uygunluğu göstermek için gerekli klinik kanıt seviyesini belirlemesini ve gerekçelendirmesini gerektirir³³. Bu klinik kanıt seviyesi cihazın karakteristikleri ve kullanım amacı açısından uygun olur³⁴. Ayrıca, eş değerlilik

³⁰ MDR, Madde 61 (4).

³¹ MDR, Ek XIV Bölüm A (3), gereklilik yalnızca “bir cihaz” ve “cihaz” anlamına gelir.

³² MDR, Ek XIV Bölüm A (3).

³³ MDR, Madde 61 (1) ikinci paragraf.

³⁴ MDR, Madde 61 (1) ikinci paragraf.

Belirli koşullar altında destekleyici klinik veriler olmadan uygunluk gösterimi gerekçelendirilebilir, MDR Madde 61 (10)'a bakınız, ancak bunun implante edilebilir cihazlar ve sınıf III cihazlar için uygulanamayacağına dikkat ediniz.

değerlendirmeleri **uygun bilimsel gerekçelere dayanır**³⁵.

Bu; teknik, biyolojik ve kimyasal karakteristiklerin usulüne uygun bir şekilde araştırılması ve dokümante edilmesi anlamına gelir. İmalatçının, iki cihaz arasındaki farklılıkları tamamıyla tanımlaması ve açıklaması beklenmektedir.

Eş değerlilik değerlendirmesine yönelik pre-klinik veriler; teknik ve biyolojik karakteristiklerin bilimsel olarak sağlam bir değerlendirmesine imkân tanır. Veri kaynakları örnekleri aşağıdakiler olabilir:

- İmalatçının eş değer olduğu varsayılan kendi cihazının teknik dokümantasyonundan elde edilen veriler (spesifikasyonlar, test sonuçları, kimyasal/fiziksel/biyolojik analizler, pre-klinik araştırmalardan elde edilen veriler vb.)
- Bilimsel literatürde yayımlanmış veriler, örn. hayvan veya diğer pre-klinik veriler

Karakteristiklerdeki herhangi bir farklılığın, güvenlilik ve klinik performansta klinik olarak önemli farklılık ile sonuçlanıp sonuçlanmayacağına değerlendirilmesi ayrıca usulüne uygun olarak doğrulanacak ve uygun bilimsel gerekçeye dayandırılacaktır. Bu değerlendirme, örn. bilimsel literatürden klinik veriler, ortak spesifikasyonlar (CS)³⁶, uyumlaştırılmış standartlar veya diğer belirlenmiş teknik spesifikasyonlar ile desteklenebilir.

Ayrıca, güvenliliğin değerlendirilmesinde, hem güvenliliği etkileyebilecek karakteristiklerin tanımlanması hem de güvenlilik bakımından eş değerliliğin nihai değerlendirmesi için risk tabanlı yaklaşım³⁷ beklenmektedir.

Eş değerliliğin değerlendirilmesinde, pre-klinik verilerin ve herhangi bir klinik verinin, değerlendirme altındaki gerçek cihaz ile ilgili olmasına ve eş değerlilik için değerlendirilen gerçek cihazın tanımlanmış bir jenerasyonu/versiyonu ile ilgili olmasına, diğer cihazın farklı nesilleri arasında anlamlı farklılıklar olabileceği akılda tutularak dikkat edilmesi önemlidir.

Eğer imalatçı, eş değer olduğu varsayılan cihaz ile ilgili olan ve eş değerlilik değerlendirmesinde ihtiyaç duyulan verilere³⁸ uygun seviyede erişimi gösteremiyor ise uygunluk değerlendirmesi amacıyla eş değerlilik iddiası yapılamaz.

³⁵ MDR, Madde XIV Bölüm A (3).

Rehberlik için MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek A6, Klinik verinin değerlendirilmesi – yeterli klinik performansın ve/veya klinik güvenliliğin gösterimine yönelik bilimsel geçerliliğin eksik olduğu çalışmalara örnekler bölümüne bakınız.

³⁶ MDR, Madde 2 (71) 'ortak spesifikasyonlar (CS)' Bir cihaza, sürece veya sisteme uygulanabilen yasal yükümlülükleri uymayı mümkün kılan, standart harici teknik ve/veya klinik gereklilikler dizisi anlamına gelir.

³⁷ ISO 14971 Tıbbi Cihazlar – Tıbbi cihazlara uygulanabilir risk yönetimi ve ayrıca örn. ISO 10993-1 ve ISO 10993-18 gibi uygulanabilir diğer ilgili standartlar.

³⁸ MDR, Ek XIV Bölüm A (3) son paragraf.

(d) MDR, bir klinik araştırma yapılmaması için dikkate alınması gereken eş değerlilik gösterimine ek olarak belirli gereklilikleri belirtir.

İmplant edilebilir cihazlar ve sınıf III cihazların imalatçıları, cihaz **aynı imalatçı** tarafından piyasaya arz edilen bir cihazın modifikasyonları yoluyla tasarlanmamış ve MDR uyarınca eş değerlilik gösterilemiyor ise klinik araştırma yapar³⁹. Bu bağlamda, piyasadaki cihaz hâlihazırda piyasaya arz edilmiş ve 93/42/AET ya da 90/385/AET sayılı Direktiflere veya MDR'ye göre CE işaretli cihaz olarak kabul edilir. CE işareti hala geçerli olmalıdır, güncellenmiş klinik değerlendirmeye dayanmalı ve cihazın fayda/risk oranı olumlu olmalıdır.

Hâlihazırda piyasaya arz edilmiş **kendisi tarafından imal edilmeyen** bir cihaza eş değerlilik iddia eden, **implante edilebilir cihazlar ve sınıf III cihazların** imalatçıları MDR Madde 61 (4)'teki gerekliliklere ek olarak teknik dokümantasyona tam ve süreklilik arz eden bir şekilde erişime imkân sağlayan bir sözleşmeye sahip olmalıdır⁴⁰. Ayrıca, MDR eş değer cihazın orijinal klinik değerlendirmesinin MDR'ye uygun olarak yapılmasını gerektirir. Bu, eş değer olduğu varsayılan cihazın MDR kapsamında sertifikalandırılmış olması anlamına gelir. Bu nedenle, 93/42/AET veya 90/385/AET sayılı Direktiflere göre sertifikalı bir cihaza eş değerlilik iddia etmek mümkün olmayacaktır.

(e) **İmplant edilebilir cihazlar ve sınıf III cihazlar haricindeki cihazlar** için ve imalatçının eş değerlilik iddia etmek istediği durumlarda, MDR Madde 61 (3) geçerlidir. Bu gereklilik, cihazın AB piyasasında arz edilip edilmediği varsayımını belirtmez. Bu nedenle, 93/42/AET veya 90/385/AET sayılı Direktifler ya da MDR bakımından sertifikalandırılmış bir cihaza eş değerlilik iddia edilebilmesi mümkün olacaktır.

Ancak, istisnalar düşünülebilir ve eş değerlilik ve klinik değerlendirme bakımından ilgili tüm MDR gerekliliklerinin karşılanması şartıyla CE İşaretli olmayan cihaza eş değerlilik iddia edilebilir. Bu aşağıdakileri içerir:

- İmalatçının eş değerlilik iddia ettiği cihazlar ile ilgili verilere yeterli seviyede erişime sahip olmasını⁴¹. Eş değer olduğu varsayılan cihazın farklı bir imalatçının cihazı olduğu durumlarda, teknik dokümantasyona erişimi düzenleyen imalatçılar arası bir sözleşmeye yönelik MDR gereklilikleri bulunmamaktadır.
- Klinik araştırmaların uluslararası rehberlere⁴² uygun olarak yürütülmesini.
- Klinik verilerin MDR gerekliliklerini karşılamasını ve klinik verilerin Avrupa popülasyonuna transfer edilebilir olup olmadığına ilişkin bir gerekçe sunulmasını.

³⁹ MDR, Madde 61 (4) ve Ek XIV (3).

⁴⁰ MDR, 61 (5).

⁴¹ MDR, Ek XIV Bölüm A (3) son cümle.

⁴² MDR, Gerekçe (64)

İnsan gönüllülere yönelik tıbbi cihazların klinik araştırmaları – İyi klinik uygulamalar (ISO 14155) ve İnsan Gönüllüleri Üzerinde Yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler Üzerine Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi.

Eş değer olduğu varsayılan cihazın düzenleyici durumu açıklanmalıdır. Daha fazla bilgi için MEDDEV 2.7/1 rev.4 Ek 1'e bakınız.

(f) MDR Ek XVI'da listelenen **tıbbi amaçlı olmayan ürünler** durumunda, benzer (analog) tıbbi cihazdan elde edilen mevcut klinik verilere dayanma usulüne uygun olarak gerekçelendirilmedikçe bu ürünler için klinik araştırmalar gerçekleştirilir⁴³. Benzer cihaz, bu bağlamda, tıbbi amacı olan ve işlevi ve risk profili bakımından benzer olan bir tıbbi cihaz olarak anlaşılır⁴⁴. Benzer tıbbi cihazdan elde edilen mevcut klinik verilere dayanma usulüne uygun olarak gerekçelendirilmesi için benzer cihazın tıbbi amacı olacakken değerlendirilen cihazın yalnızca estetik veya diğer tıbbi olmayan bir amacı olacağı kabul edilerek eş değerlilik gösterimi ilkeleri⁴⁵ uygulanmalıdır.

Bununla birlikte, tıbbi amaçlı olmayan ürünlere yönelik ortak spesifikasyonların (CS), güvenilirlik bakımından klinik değerlendirme⁴⁶ ile ilgili gereklilikleri olabileceğinden, eş değerlilik gösteriminde ve güvenilirlikte klinik olarak anlamlı hiçbir farklılık olup olmadığı sonucuna varmada bu gereklilikler dikkate alınmalıdır⁴⁷.

Ürün ve benzer (analog) olduğu varsayılan tıbbi cihaz arasında güvenilirlik ve performansta anlamlı hiçbir farklılık olmaz.

5. Benzer cihazlardan elde edilen verilerin kullanımı

'Benzer cihazlar' terimi, aynı jenerik cihaz grubuna ait cihazlar olarak anlaşılabilir. MDR, jenerik cihaz grubunu, spesifik karakterlerini yansıtmadan jenerik olarak sınıflandırılmalarını mümkün kılacak şekilde aynı veya benzer kullanım amaçlarına veya ortak teknolojiye sahip cihaz seti olarak tanımlamaktadır⁴⁸.

MDR kapsamında eş değerliliğin gösterilemediği durumlarda, benzer cihazlardan elde edilen veriler çeşitli başka amaçlar için yararlı olabilir, örneğin:

1. İlgili tehlikeleri ve klinik riskleri tanımlamak yoluyla, risk yönetim sisteminin kapsamlı olmasının sağlanması.
2. Tekniğin bilinen durumunu, hastalığın doğal seyrini ve mevcut alternatif tedavi seçeneklerini anlamak.
3. Benzer cihazlarda özel performans ve güvenlik endişeleri doğuran herhangi bir tasarım özelliğini belirleyerek klinik değerlendirmenin kapsamını tanımlamaya yardımcı olmak.

⁴³ MDR, Madde 61 (9)

⁴⁴ MDR, Gereke (12)

⁴⁵ MDR, Ek XIV Bölüm A (3).

⁴⁶ MDR, Madde 1 (2).

⁴⁷ MDR, Ek XIV Bölüm A (3).

⁴⁸ MDR, Madde 2 (7).

4. Klinik araştırma tasarımı veya piyasaya arz sonrası klinik takip tasarımına ve piyasaya arz sonrası gözetim sistemine girdi sağlamak.
5. Benzer cihaz(lar) ile ilgili yayımlanmış klinik verilere dayanarak amaçlanan klinik faydalara yönelik ilgili ve belirlenmiş klinik çıktı parametrelerinin/değişkenlerinin tanımlanması.
6. Klinik olarak ilgili olduğu kabul edilen niceliksel bir klinik fayda için asgari gereklilikleri belirlemek ve/veya risklerin ve advers olayların kabul edilebilir oluşma oranlarını tanımlamak.

6. Klinik veri tanımlaması

Değerlendirme altındaki cihazın klinik değerlendirmesi MDR'ye göre yapılır⁴⁹. Lehte ve aleyhte klinik verilerin tamamı tanımlanır. Bu, hem söz konusu cihazdan hem de eş değerliliğin gösterilebildiği cihazdan elde edilen klinik verilere uygulanır. Veriler daha sonra, eğer MDR'de tanımlanan klinik veri tanımını⁵⁰ karşılıyorsa, ilgili güvenilirlik ve performans gerekliliklerine (GSPR)⁵¹ uygunluğun doğrulanması amacıyla yeterli klinik kanıt sağlayıp sağlamadığını değerlendirmek üzere veri değerlendirme ve analizine ilerletilecektir.

Klinik kanıt oluşturmak için bilimsel literatürden alınan mevcut klinik verilerin tanımlanması, değerlendirilmesi ve analizi için imalatçılar, MEDDEV 2.7/1 rev.4 Bölüm 8-10. Bölümlerinde kolaylaştırıcı rehberlik bulacaktır.

Verilerin, MDR'deki klinik veri tanımını karşılamaması durumunda, bunlar klinik veri değildir ve ilgili GSPR'ye uygunluğun doğrulanması için klinik kanıt⁵² sağlamak amacıyla veri değerlendirme, analiz ve değerlendirmeye tabi tutulamaz.

⁴⁹ MDR, Ek XIV Bölüm A.

⁵⁰ MDR, Madde 2 (48).

⁵¹ MDR, Ek I.

⁵² MDR, Madde 2 (51).

Ek I – Eş değeriilik tablosu

Eş değeriiliğinin açık bir şekilde gösterilmesinde ve cihaz bazında destekleyici verilerin tanımlanmasında aşağıdaki gibi bir tablo kullanılabilir. Tablonun ilk sütunundaki öğeler yalnızca örnektir ve bu şekilde değeriendirilmelidir. Bu örnekler, başka bir cihaza eş değeriilik gösterimi için spesifikasyonların, özelliklerin, parametrelerin ve/veya yönlerin kapsamlı bir listesi olarak yorumlanmamalıdır.

İmalatçı farklılıkları tanımlamalı ve iki cihaz arasındaki benzerlikler yerine farklılıklara vurgu yapmalıdır. Değeriendirmeler, birden fazla küçük farklılığın olası ilave etkisini içerir. Eş değeriilik değeriendirmesi hakkında daha fazla bilgi için bu dokümanın 3. ve 4. Bölümlerine bakınız.

Cihazın güvenliliği ve klinik performansında klinik olarak anlamlı bir farklılık olmadığı iddia edildiğinde farklı karakteristikler için bilimsel gerekçeler sağlanır.

Birden fazla cihazın eş değeriilik açısından değeriendirildiği durumlarda, tablo, eş değeri olduğu varsayılan her bir cihaz için ayrı ayrı doldurulmalıdır. Eş değeriilik gösteriminin dokümantasyonu, klinik değeriendirme raporuna dâhil edilir.

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2020-5

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

Eş değeri göstermek amacıyla bir cihazın piyasada olan eş değeri olduğu varsayılan cihaz ile karşılaştırılmasına yönelik Eş değeri tablosu			
1.Teknik karakteristikler (değerlendirilen karakteristiklerin her biri için ayrı bir satır ekleyiniz)	Cihaz 1 (klinik değerlendirme altında) Karakteristiklerin açıklaması ve nitelendirici dokümanlara atıf	Cihaz 2 (piyasadaki cihaz) Karakteristiklerin açıklaması ve nitelendirici dokümanlara atıf	Belirlenen farklılıklar ya da karakteristiklerde hiçbir farklılık olmadığı sonucu
Cihaz benzer tasarıma sahip			1.1
Benzer kullanım koşullarında kullanılır			1.2
Enerji yoğunluğu, çekme dayanımı, viskozite, yüzey karakteristikleri, dalga boyu gibi fiziko-kimyasal özellikler ve yazılım algoritmaları dâhil benzer spesifikasyonlar ve özellikler			1.3
İlgili olduğu yerde benzer konuşlandırma			1.4

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2020-5

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

yöntemlerini kullanır			
Benzer çalışma prensiplerine ve kritik performans gerekliliklerine sahip			1.5
Cihazın güvenliliği ve klinik performansında klinik olarak anlamlı hiçbir farkın olmayacağına ilişkin bilimsel gerekçe VEYA güvenlilik ve/veya klinik performans üzerindeki etkinin açıklaması (karakteristiklerde tanımlanan farklılıkların her biri için bir satır kullanın ve uygulanabildiği şekilde dokümantasyona atıf yapın)			Klinik olarak anlamlı farklılık Evet/Hayır
1.1			
1.2			
1.3			
1.4			
1.5			
2. Biyolojik karakteristikler (değerlendirilen karakteristiklerin her biri için ayrı bir satır ekleyiniz)	Cihaz 1 Karakteristiklerin açıklaması ve nitelendirici dokümanlara atıf	Cihaz 2 (piyasadaki cihaz) Karakteristiklerin açıklaması ve nitelendirici dokümanlara atıf	Belirlenen farklılıklar ya da karakteristiklerde hiçbir farklılık olmadığı sonucu
Aynı insan dokuları veya vücut sıvıları ile temas halinde aynı materyaller veya maddeleri kullanır			(Eş değerlilik gösterilmesi için karakteristikler aynı olmalıdır) 2.1
Aynı insan dokuları veya vücut sıvıları ile benzer temas			2.2

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2020-5

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

türü ve süresi			
Bozunma ürünleri ve ayrıştırılabilenler dâhil maddelerin benzer salınım karakteristikleri			2.3
Cihazın güvenliliği ve klinik performansında klinik olarak anlamlı hiçbir farkın olmayacağına ilişkin bilimsel gerekçe VEYA güvenlilik ve/veya klinik performans üzerindeki etkinin açıklaması (karakteristiklerde tanımlanan farklılıkların her biri için bir satır kullanın ve uygulanabildiği şekilde dokümantasyona atıf yapın)			Klinik olarak anlamlı farklılık Evet/Hayır
2.1			
2.2			
2.3			
3. Klinik karakteristikler (değerlendirilen karakteristiklerin her biri için ayrı bir satır ekleyiniz)	Cihaz 1 Karakteristiklerin açıklaması ve nitelendirici dokümanlara atıf	Cihaz 2 (piyasadaki cihaz) Karakteristiklerin açıklaması ve nitelendirici dokümanlara atıf	Belirlenen farklılıklar ya da karakteristiklerde hiçbir farklılık olmadığı sonucu
Benzer hastalık şiddeti ve evresi dâhil aynı klinik durum ya da amaç			3.1
Vücudun aynı bölgesinde			(Eş değerlilik gösterilmesi için karakteristikler aynı olmalıdır) 3.2
Yaş, anatomi ve fizyoloji bakımından olanlar dâhil benzer popülasyon			3.3.
Aynı kullanıcı tipi			(Eş değerlilik gösterilmesi için

Tıbbi Cihazlar

Tıbbi Cihaz Koordinasyon Grubu Dokümanı

MDCG 2020-5

(Translated guidance by Turkish Medicines and Medical Devices Agency)

			karakteristikler aynı olmalıdır) 3.4
Belirli bir kullanım amacına yönelik beklenen klinik etki açısından ilgili benzer kritik performans			3.5
Cihazın güvenliliği ve klinik performansında klinik olarak anlamlı hiçbir farkın olmayacağına ilişkin bilimsel gerekçe VEYA güvenlilik ve/veya klinik performans üzerindeki etkinin açıklaması (karakteristiklerde tanımlanan farklılıkların her biri için bir satır kullanınız ve uygulanabildiği şekilde dokümantasyona atıf yapınız)			Klinik olarak anlamlı farklılık Evet/Hayır
3.1			
3.2			
3.3.			
3.4			
3.5			
Özet Birden fazla anlamlı olmayan farklılık tespit edildiği durumlarda, farklılıkların toplamının cihazın güvenlilik ve klinik performansını etkileyip etkilemeyeceğine ilişkin bir gerekçe sununuz.			